

KLARINGSRAPPORT OM HÆMATURI HOS BØRN

Wason MP¹, Cortes D², Schmidt IM³, Olsen LH⁴, og Rittig S⁵

Opdateret i november 2013 ved: Wason MP¹, Cortes D², Schmidt IM³, Hvistendahl G⁴, Rittig S⁵, Louise Winding⁵

Opdateret i december 2021 ved: Wason MP¹, Linda Kuhne-Qvist,⁴ Kamperis K⁵

¹Børne-og unge afdelingen, Hillerød Hospital, ²Børne-og unge afdelingen, Hvidovre Hospital, ³Pædiatrisk klinik 1, Rigshospitalet, ⁴Børneurologisk Sektion, Urologisk afdeling K, Århus Universitetshospital, Skejby og ⁵Børneafdeling A, Århus Universitetshospital, Skejby.

I revision ⁴Børneafdeling Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg.

Alle udgør nefro-urologiudvalget, Dansk Pædiatrisk Selskab.

Godkendt af Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Selskab for Børneurologi og Dansk Urologisk Selskab.

Indledning

Hæmaturi ses hyppigt hos børn. Hæmaturi kan være et symptom ved en lang række sygdomme i nyrer og urinveje, men er i langt de fleste tilfælde et harmløst forbigående fænomen. Undtagelsen er hastig progredierende glomerulonefritis, nyresten og tumorer, som dog er sjældne tilstande hos børn. Proteinuri har væsentlig større betydning end hæmaturi som prognostisk faktor ved nyresygdomme. På trods af dette, udløser fundet af hæmaturi hos børn ofte bekymring hos både forældre og læger. Derfor er det vigtigt at sikre undersøgelser og opfølgning hvor det er påkrævet.

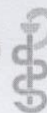
Formål

Klaringsrapporten er tænkt som en vejledning til udredning af børn med hæmaturi. Det er ikke hensigten at give en komplet beskrivelse af tilstanden i barnealderen, men at give en oversigt og karakteristika af de tilstande, hvor der ses hæmaturi og at foreslå algoritmer for udredning heraf for patienter yngre end 18 år.

Definitioner

Hæmaturi kan være makroskopisk, dvs. synligt med det blotte øje, eller mikroskopisk, dvs. kun set ved mikroskopisk undersøgelse.

Internationalt, defineres mikroskopisk hæmaturi oftest som påvisning ved mikroskopi af mere end 5 erythrocytter/synsfelt (ved 40 x forstørrelse), idet 5 eller mindre end 5 erythrocytter/synsfelt (ved 40 x



forstørrelse) betragtes som fysiologisk hos børn. Dette svarer til ca. 1+ for blod på urinstix og betragtes som normal.

Persisterende mikroskopisk hæmaturi defineres som 3 konsekutive urinprøver taget med 1-4 ugers interval med ≥ 2 + for blod (34).

Undersøgelse af urin

Urinmikroskopi:

Urinen skal være en morgen- og midtstråleurin, som skal undersøges friskladt (maksimum 1 time efter vandladning), da erythrocytterne henfalder i løbet af få timer, især ved lav osmolalitet. Der angives antal erythrocytter og om der kan påvises erythrocyt cylindre (diagnostisk for glomerulonefritis)

Urinstix:

En anden måde at undersøge for hæmaturi er urinstix (Siemens multistix). Testen er en hurtig og billig metode til undersøgelse for blod i urinen, men er behæftet med lav specificitet. Testen reagerer på hæg forbindelser og kan fx være falsk positiv ved forekomst af myoglobin og hæmoglobin (fra ituslåede erythrocytter) og falsk negativ ved koncentreret urin.

Urin til stixundersøgelse bør helst være en morgen- og midtstråleurin og den skal håndteres korrekt, bl.a. skal urinen være friskladt (maksimum 1 time efter vandladning) og velblandet. Stixen skal dypes i urinen i 1 sekund og afdryppes. Aflæsningen foretages efter 1 minut. Manglende efterlevelse af anbefalet håndtering kan resultere i op til 50% fejlagtige svar (1). Elektroniske maskiner til stix aflæsning kan anbefales, da de aflæser stixen ensartet og kan indlæse den automatisk ind i patientens journal.

Hyppighed af hæmaturi

Mikroskopisk hæmaturi påvises ofte ved rutineundersøgelse eller i forbindelse med uspecifikke klager. Hyppigheden af mikroskopisk hæmaturi er svær at angive, da den ofte er monosymptomatisk, men den er estimeret til 0,5-2% hos børn i alderen 6-18 år baseret på undersøgelser i asiatiske lande, hvor der foretages årlige screeninger af skolebørn (3).

På de fleste danske sygehuse foretages urinmikroskopi ikke rutinemæssigt. Ved vedvarende positiv stixurin kan det dog være hensigtsmæssigt at få denne undersøgelse udført mhp. konfirmation af diagnosen (> 5 erythrocytter/synsfeldt og beskrivelse af cylindre/erythrocyt morfologi).

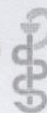
Makroskopisk hæmaturi er ofte forbundet med specifikke symptomer som fx: smerter ved vandladning, ødem, hypertension eller nyrepåvirkning, men kan også være monosymptomatisk. Hyppigheden af makroskopisk hæmaturi er vurderet til $< 0,2\%$ blandt børn (4).

Ved makroskopisk hæmaturi har urinen typisk en mørk brunlig farve, svarende til Porter eller Cola, hvis den stammer fra nyreglomeruli, eller en rød farve (evt. med koagler), hvis den har sin oprindelse fra de fraførende urinveje.

Makroskopisk hæmaturi kan være til stede ved begyndelsen af en vandladning (uretra), i løbet af hele vandladningen eller kun i slutfasen (blæren og uretra) afhængigt af, hvor i urinvejene blødningskilden er.

Årsager til hæmaturi

Der findes mange årsager til hæmaturi hos børn. Man kan opdele årsagerne i 2 hovedgrupper: glomerulære og ikke-glomerulære (Tabel 1). Denne opdeling er uafhængig af, om hæmaturien er



makroskopisk eller mikroskopisk. Hos et asymptomatisk barn kan årsagen til makroskopisk hæmaturi påvises hos cirka 60%, mens årsagen kun kan påvises hos cirka 20% af børn med monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi (5)

Tabel 1. Årsager til hæmaturi.

Glomerulære:	Ikke glomerulære:
IgA glomerulonefritis	Infektioner: bakterier inkl. tuberkulose, vira fx Hanta samt parasitter fx malaria
Postinfektios glomerulonefritis (PIGN)	Hypercalciuri samt nyre- og urinvejssten
IgA Vaskulit fx. Henoch-Schönleins purpura	Nyre- og urinvejsanomalier
Familiær benign hæmaturi (Thin basal membrane nephropathy TBMN)	Feber
Alport's syndrom	Traumer og perineal irritation/ Kraftig fysisk anstrengelse
SLE og andre systemiske sygdomme	Hæmatologiske tilstande: Koagulopati, hæmolyse (HUS), rhabdomyolyse Trombocytopeni Seglcelleanæmi
Membranoproliferativ glomerulonefritis	Vaskulære tilstande: Nyrevenetrombose AV-malformation
C3 glomerulonefritis	Tumorer
	Inflammation: Eosinofil cystitis, uretritis Medikamina

Udredning af hæmaturi:

Hvem skal udredes?

Udredning af hæmaturi tilstræber at identificere de relativt få børn, der har, eller er i risiko for at udvikle sygdom i nyrer eller urinveje.

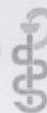
Ved **makroskopisk hæmaturi** bør alle under 18 år, henvises til akut vurdering på lokal Børne- Ungeafdeling.

Ved makroskopisk hæmaturi bør patienten undersøges for ledsagende symptomer som hypertension, ødem, oliguri, forhøjet kreatinin, karbamid eller betydelig proteinuri (>2+) som er tegn på alvorlig nyrepåvirkning, hvor hurtig diagnose og behandling kan være afgørende for prognosen.

Ved forudgående kraftig fysisk aktivitet (sport) hos et i øvrigt helt upåvirket barn, som tidligere har været helt rask, må man overveje at gentage undersøgelse for hæmaturi på et senere tidspunkt fx efter 48 timer før man starter udredning.

Mikroskopisk hæmaturi skal kun foranledige udredning hvis den er persisterende eller ledsaget af symptomer på nyrepåvirkning (fx proteinuri, nedsat GFR, hypertension) eller systemsygdom.

Persisterende mikroskopisk hæmaturi uden proteinuri er hos de fleste patienter af benign karakter og i



cirka 80% kan der ikke påvises en årsag til hæmaturien (5). Der findes dog, i denne gruppe, patienter med en risiko for udvikling af kronisk nyresygdom (fx IgA nefropati og Alport's syndrom), som bør følges.

Intermitterende mikroskopisk hæmaturi kan opstå efter traumer, specielt hvis barnet har en medfødt nyre eller urinvejsanomali (7) eller i forbindelse med kraftig fysisk aktivitet eller feber. Disse tilfælde kræver ingen yderligere udredning, man bør sikre sig at hæmaturien ophører.

Ved ledsagende proteinuri, har patienten ikke monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi, og anbefales udredt for proteinuri på børneafdeling.

Ved påvist koagulopati, nyre- og urinvejsanomali eller nyrefunktionspåvirkning anbefales henvisning til videre udredning og behandling i relevante regi.

Udredning anbefales af alle børn med: Fig 1.

1. Makroskopisk hæmaturi.
2. Mikroskopisk hæmaturi og ledsagende tegn på nyrepåvirkning (forhøjet kreatinin, proteinuri og/eller hypertension).
3. Mikroskopisk hæmaturi og ledsagende fund eller symptomer fx abdominal udfyldning, abdominale smerter, petekkier, hudvaskulitis, vandladningssymptomer, ledsymptomer.
4. Persisterende monosymptomatisk mikroskopisk hæmaturi, dvs. $\geq +2$ for blod ved 3 konsekutive urinprøver taget med 1-4 ugers interval

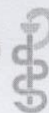
Anamnese:

- Familiære dispositioner
 - hæmaturi, nedsat hørelse, (OBS Alport's syndrom),
 - hypertension
 - nyresten
 - blødningsforstyrrelser, hæmoglobinopati
 - kronisk nyreinsufficiens fx behov for dialyse
- traumer, fysisk aktivitet, menstruation
- flanke/blære smerter
- dysuri, pollakisuri, nyttilkommet inkontinens
- nyligt overståede bakterielle eller virale hals/hud/gastrointestinale infektioner
- urinfarve (rød/ cola-farvet) ved begyndelsen, slut eller under hele vandladning
- stenafgang
- indtagelse af specielle fødeemner fx rødbeder
- medicinindtagelse (fx NSAID, antiepileptika, diuretika, cyclofosamid, naturmedicin)
- nylig udlandsrejse fx Afrika (schistosomiasis)

Objektiv undersøgelse:

Checkliste for objektiv undersøgelse:

- måling af temperatur, blodtryk, vægt, højde
- ødemer (periorbitale, ascites, polyserositis, deklive)
- arthritis, udslæt (petekkier, vaskulitis)
- abnorme udfyldninger samt ømhed af abdomen eller nyreloger
- abnorme fund omkring åbningen af urethra og perianalt



Parakliniske undersøgelser:

Udredning og tolkning af svarene bør foregå i samarbejde med speciallægen/børnephrolog.

Forslag til differentieret udredning:

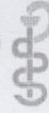
Udredningsniveau 1:

- Urin undersøgelser:
 - Midtstråleurin til dyrkning og resistensundersøgelse (D+R).
Urinen til undersøgelse for blod skal *helst* være en morgen- og midtstråleurin, som skal undersøges friskladt (maksimum 1 time efter vandladning) og velblandet.
 - Hvis muligt mikroskopi til at bekræfte diagnosen (> 5 ery/synsfeldt) og tilstedeværelse af eventuelle erythrocyt cylindre.
Spoturin: calcium/kreatinin ratio. Urin taget i løbet af dagen (gerne efter indtag af mælkeprodukter).
 - Ved positive fund på spoturin: døgnurin til måling af calciumudskillelse.
- Blodprøver: Hæmoglobin (Hb), middel celle volumen (MCV), middel celle hæmoglobin koncentration (MCHC), trombocytter, leukocytter + differentialtælling (L+D), natrium, kalium, kreatinin, (e- GFR kan beregnes) karbamid, cystatin-c (cys-GFR), albumin, komplement C3c, C-reaktivt protein (CRP).
- Ultralydundersøgelse af nyrer og urinveje.
- Tilbud om undersøgelse af forældrenes urin. Såfremt positiv må man overveje genetisk udredning (Alport/TBMN).

Udredningsniveau 2:

Ved nyrepåvirkning (forhøjet kreatinin, proteinuri og/eller hypertension) og/eller mistanke om systemisk sygdom (rheumatologisk fx SLE) lidelse med nefritis (hæmaturi, proteinuri, +/- hypertension) eller vaskulitis (Shönlein-Henoch purpura/IgA vaskulitis), samt ved nedsat nyrefunktion:

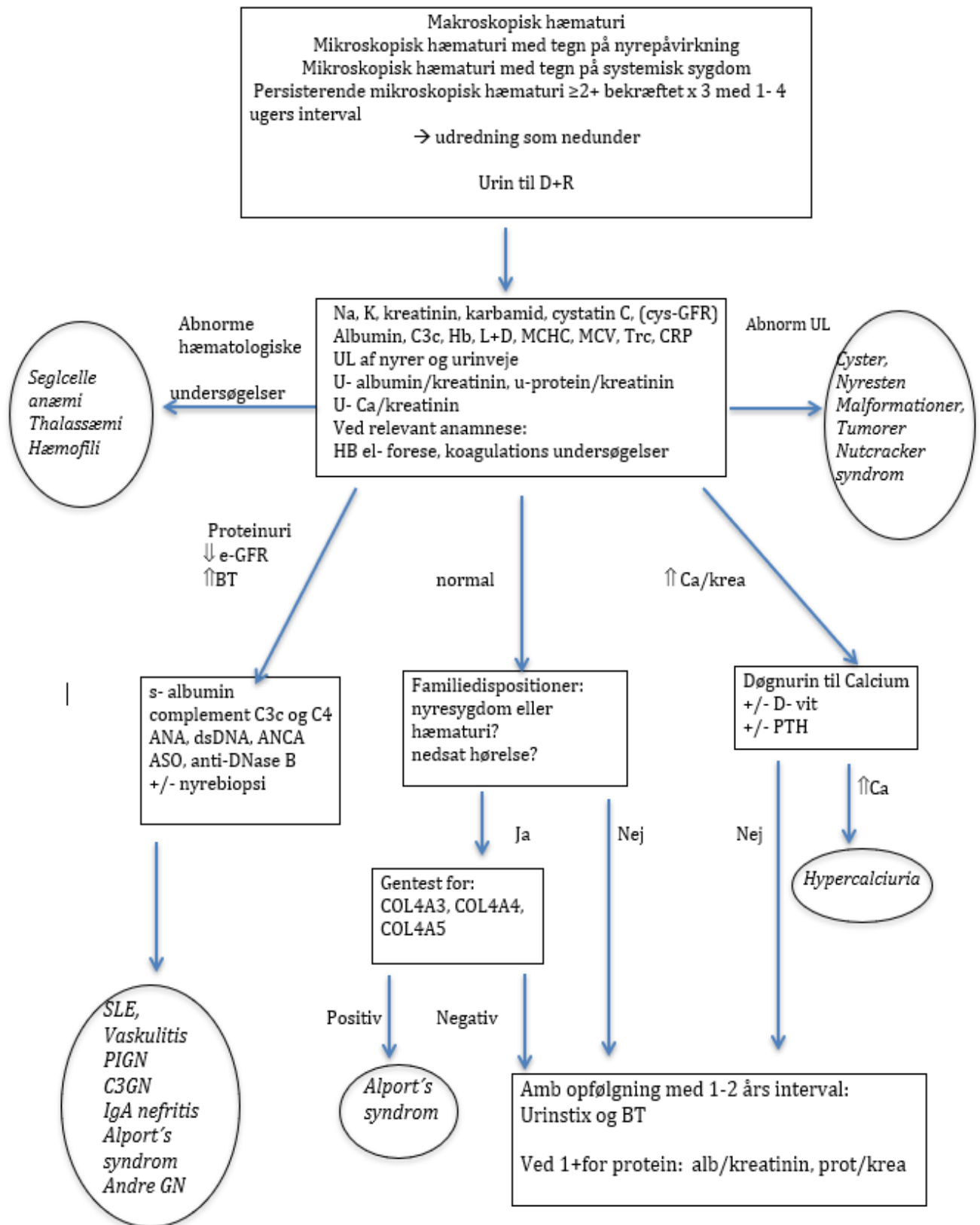
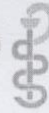
- Podning til dyrkning og resistens fra hals/hud.
- Streptokok antistoffer; Antistreptolysin O (AST) og Antistreptokok DNase B (ASDB), Complement C3c (C3).
- Afhængigt af det kliniske billede: antinukleære antistoffer (ANA), antistoffer imod dobbeltstrengt deoxyribonukleinsyre (anti-ds DNA antistoffer) og antineutrofil cytoplasmatiske antistoffer (ANCA screening), antistoffer imod glomerulus basalmembran (anti-GBM), komplement C4 (konferer evt. med pædiatrisk nefrolog)
- Aktiveret partiel thromboplastin tid (APTT), INR.
- Syrebasestatus.
- Erythrocytmorfologi ved mikroskopi og eventuelt Hb-elektroforese ved mistanke om hæmoglobinopati, (specielt ved afrikansk herkomst).
- Overvej Hanta-virus antistoffer, specielt på Fyn.

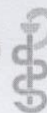


Udredningsniveau 3: Bør konfereres med børnenefrolog

- Nyrebiopsi overvejes ved:
Hæmaturi ledsaget af nedsat nyrefunktion og/eller proteinuri ($>1 \text{ g/m}^2/\text{døgn}$).
- Cystoskopi er sjældent indiceret, men kan overvejes ved: hæmaturi, dysuri og steril urin (mistanke om årsag i blære eller urethra).
- Genetisktest hos udvalgte patienter (persisterende mikroskopisk hæmaturi, familiærdisposition til persisterende hæmaturi/nyrepåvirkning - OBS Alport's syndrom).

Figur 1: Oversigt over udredning af **makroskopisk og persisterende mikroskopisk hæmaturi +/- proteinuri** (adapteret fra Kallash et al.).





Tabel 2. Tolkning af udvalgte specifikke blodprøver

Paraklinik ved mistanke om glomerulære årsager til hæmaturi:

- **C3c:** Lav ved Postinfektøs glomerulonefritis (PIGN), Lupus nefritis og C3 glomerulopati (sjældent).
- Man må ikke afslutte et barn under diagnosen PIGN før der er normalisering af C3c (kontrol efter 6-8 uger) og urinen.
C3d er et nedbrydningsprodukt af C3. En "høj" C3d er det samme som "lav" C3c.
C3 er et akut fase reaktant, som er høj ved inflammatoriske processer
- **C4:** Kan være lav ved Lupus nefritis (hos 15-20%)
- **ANA/anti-DNA:** Positiv ved Lupus nefritis.
- **ANCA:** Positiv ved ANCA-associeret vasculitis (Wegeners granulomatose/ granulomatosis with polyangiitis)
- **Anti-GBM:** Positiv ved Goodpastures syndrom (anti-glomerular basement membrane disease)

Kort beskrivelse af de hyppigst forekommende sygdomme, der kan give hæmaturi hos børn:

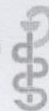
Ikke-glomerulære årsager til hæmaturi

Den ikke-glomerulære hæmaturi er den hyppigste form for hæmaturi hos børn.

1. Urinvejsinfektion er den hyppigste ikke-glomerulære årsag til hæmaturi og udgjorde således over halvdelen af patienter i en opgørelse fra 1977 (4). Urinvejsinfektion er hyppig hos børn. I et svensk materiale havde 2% af børn inden 2 årsalderen haft mindst 1 bakteriel urinvejsinfektion, stigende til 8% af piger inden 7 årsalderen (10). For mere detaljeret beskrivelse, samt rekommandationer vedrørende udredning og behandling, henvises til et tidligere publiceret referenceprogram (11).

2. Hypercalciuri er den anden hyppige årsag til hæmaturi. En amerikansk undersøgelse fandt hypercalciuri hos 19% af 570 børn med monosymptomatisk hæmaturi (5), og en multicenter undersøgelse fandt hypercalciuri hos 35% af 215 børn med uafklaret hæmaturi (12).

Hypercalciuri defineres som totalt calcium udskillelse i døgnurin $>0,1$ mmol/kg/døgn (>4 mg/kg/døgn). Til første screening kan man bruge Calcium/kreatinin ratio målt på en spoturin, taget efter indtag af mælkeprodukter, da der er en stor døgnvariation, afhængig af indtag calciumholdige



fødevarer, i udskillelsen af Calcium i urinen. Normale værdier for Calcium/kreatinin varierer også med alder (33). Ved højere værdier stiger risikoen for hypercalciuri og dermed øger risiko for nyresten og nyrekolik.

Alder	Urin Ca/krea (mmol/mmol)	Urin Ca/krea (mg/mg)	Total urin Calcium udskillelse/døgn
<6 mdr	2,25	0,8	0,1mmol/kg/døgn
6-12 mdr	1,7	0,6	
12- 24 mdr	1,25	0,4	
2-5 år	1.0		
>5 år	0,74	0,22	

3. Nyre- og urinvejssten fandtes hos cirka 2-3:100.000 af danske børn (13) og tendensen er, på verdens plan, stigende. I en dansk undersøgelse, fandtes der hos 66% én eller flere disponerende årsager til stendannelse, hvor den hyppigste var, hos knapt 40% af patienterne, nyre- og urinvejsanomalier (13). De næst hyppigste var metaboliske afvigelser, inklusive hypercalciuri, som fandtes hos knapt 35%. Familiær disposition var hos 25%, mens 34% var idiopatiske (13). Lignende fund var beskrevet i undersøgelser fra England (14) og USA (15). Det er således hyppigere en påviselig årsag til nyre- og urinvejssten hos børn end hos voksne, og der anbefales udredning og opfølgning af disse børn. Forslag til udredning og behandling fremgår af (13).

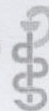
4. Traumer og perineal irritation var årsag til hæmaturi hos 16% (4).

5. Urethrorrhagi/idiopatisk urethritis (terminal hæmaturi) er relativt hyppigt forekommende hos præpubertale drenge og kan ud over hæmaturi ledsages af dysuri (16). Ætiologien er ukendt, men talrige teorier har været fremsat lige fra obstruktive, infektiøse, metaplastiske, hormonelle, reumatiske tilstande og senest dysfunktionel vandladning. Ved cystoskopi (som ikke typisk er indiceret) ses oftest inflammatoriske forandringer i den bulbære del af urethra. Tilstanden er selvlimiterende indenfor 6-24 mdr. (17). Beroende på forskellige teorier består den symptomatiske behandling derfor også af en bred vifte af meget forskellige tiltag (18): Steroidgel, steroidkur, NSAID, og hos børn med dysfunktionel vandledning: Biofeedback +/- α -blokker (og behandling af evt. obstipation).

6. Anatomiske anomalier omfatter medfødte nyre- og urinvejsanomalier, polycystisk nyresygdom, tumorer og vaskulære anomalier.

Disse tilstande kan præsentere sig med en kombination af andre symptomer fx: urinvejsinfektion, nyreinsufficiens, hypertension eller abnorm udfyldning i abdomen.

Hyppigheden af prænatale diagnosticerede nyre- og urinvejsanomalier er 1-2% af alle fostre; drenge har dobbelt så stor risiko som piger. Mere end halvdelen af de prænatale diagnosticerede tilfælde af hydronefrose forsvinder spontant og kan ikke genfindes ved den postnatale ultralydsundersøgelse. For detaljeret beskrivelse og anbefalinger henvises til klaringsrapport herom på Dansk Pædiatrisk Selskabs hjemmeside, samt i Ugeskrift for Læger 2006 (19).



7. Tumorer. Makroskopisk hæmaturi er debutsymptom hos 25% af patienter med renale tumorer. Wilms' tumor er den hyppigste nyretumor hos børn og udgør den fjerde hyppigste maligne børnetumor. Wilms' tumor forekommer især hos mindre børn, idet cirka 90% er under 7 årsalderen ved debut. Prognosen er god, med helbredelse på 90%, dog afhængig af primære stadium inddeling. Desuden ses sjældnere tumorer som rhabdomyosarcom.

8. Vaskulære årsager. Nyrevenetrombose er sjælden, men kan bl.a. optræde i neonatalperioden efter en traumatisk fødsel med hypotension eller ved sepsis; kan også forekomme hos patienter med nefrotisk syndrom. AV-malformationer er ligeledes sjældent forekommende årsag til hæmaturi. I begge tilstande er ultralydsundersøgelse, med Doppler til vurdering af flowforholdene, diagnostisk.

9. Hæmatologiske tilstande som koagulopationer og trombocytopeni, kan manifestere sig som hæmaturi, dette er dog ret sjældent, og tilstandene præsenterer sig oftest med andre og mere dominerende symptomer som f.eks. hudblødninger.

Seglcelleanæmi er sjældent forekommende i Danmark, men i takt med stigende indvandring fra bl.a. Afrika, skal man være opmærksom på tilstanden.

10. Kraftig fysisk aktivitet (sport) kan give både mikro- og makroskopisk hæmaturi. Mekanismerne er ikke afklaret, men hypoteser inkluderer mekanisk påvirkning af blærens bagvæg eller vasokonstriktion af afferente og efferente arterioler i glomeruli der medfører øget filtrationstryk og hæmaturi (3). I en amerikansk undersøgelse fra 2005, var 4% (9/228) af tilfælde med makroskopisk hæmaturi udløst af fysisk aktivitet (5).

11. Medicin kan udløse hæmaturi oftest i form af akut interstitiel nefritis, som opstår fra dage til måneder efter indtagelse af medicin, dog hyppigst efter 2-3 uger. NSAID (non-steroide anti-inflammatoriske midler), antiepileptika og diuretica kan give hæmaturi, men generelt set kan alle lægemidler samt naturmedicin kan være årsag. Reaktionen er forskellig for de enkelte lægemidler, fx. kan reaktion på penicillin minde om en allergisk reaktion med feber, udslæt, eosinofili samt akut nyreinsufficiens, mens NSAID-midler kan udløse et nefrotisk syndrom. Cytostatica (cyclofosamid og ifosfamid) kan give symptomer som cystit.

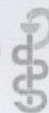
Glomerulære årsager

Patogenesen bag glomerulær hæmaturi involverer selve nyreglomeruli. De faktorer, der spiller en rolle, er inflammatoriske eller immunologiske processer, der involverer basalmembran, det glomerulære endothel, det glomerulære epithel, podocytter, mesangialceller og mesangiet. Ved glomerulære årsager til hæmaturi vil der ofte samtidig være proteinuri, og ofte et nefritisk billede, med ødemer, oligouri, anuri, nyreinsufficiens og/eller hypertension.

A. Familiære (hereditære) glomerulopationer

Denne gruppe består af flere forskellige sygdomme, der ikke altid er relateret til hinanden. Disse sygdomme karakteriseres ved forandringer i basalmembranen, og hæmaturi er hovedsymptom. Der beskrives her de to hyppigste nyresygdomme fra denne gruppe hos børn.

1. Thin basement membrane nephropathy' (TBMN), tidligere kaldet Familiær benign hæmaturi, er den hyppigste årsag til persisterende mikroskopisk hæmaturi, og er genetisk beslægtet med Alport's syndrom hos 40% (20). Heterozygot mutation af COL4A3 eller COL4A4 forekommende i familier med TBMN er betragtet som bærertilstand af autosomal recessiv version af Alport's syndrom (21). Det eneste symptom her er hæmaturi som kun sjældent progredierer med proteinuri, nyreinsufficiens



eller høretab. Elektronmikroskopisk karakteriseres tilstanden ved udtynding af basalmembranen og derfor navnet "thin basement membrane disease". Gentest er ikke nødvendig, men kan komme på tale ved progression. (21)

2. Alport's syndrom er en progredierende nyresygdom, der er familiært forekommende og karakteriseret ved intermitterende hæmaturi såvel mikroskopisk som makroskopisk, hørenedsættelse og nogle gange øjenforandringer i form af lenticonus. Syndromet er genetisk betinget og i 80-90% X-bunden (kromosom Xq22) med mutation af gen COL4A5, hvor genfrekvensen er 1:5.000 til 1:10.000. I de resterende tilfælde er arvegangen autosomal recessiv, med homozygoti af gener COL4A3/COL4A4. Kan også opstå som "de novo mutation" (genetisk undersøgelse foretages af Odense Universitets hospital). Første symptom er hæmaturi, der kan forekomme i barndommen fra 3 årsalderen evt. i forbindelse med øvre luftvejsinfektioner, eller findes tilfældigt ved urinundersøgelse. Ved X-bunden Alport ses hos drenge tidlig progression af sygdom med proteinuri, påvirkning af nyrefunktion. Risikoen for kronisk nyreinsufficiens er 30-90% for mænd < 40 årsalderen og er afhængig af mutationstype. Hørenedsættelse progredierer ligeledes med alderen og første tegn på nedsat hørelse kan registreres hos 85% allerede omkring 15 årsalderen.

Piger der bærer sygdomsgenet har generelt et langt mildere sygdomsforløb.

Ved autosomal recessiv arvegang er forløbet hos både piger og drenge som hos drenge med X-bunden arvegang.

Patienterne med påvist Alport's syndrom, bør tilbydes screening af familiemedlemmer og genetisk rådgivning. Tidlig start af behandling med ACE-i for at mindske proteinuri og udsætte udvikling af nyreinsufficiens, anbefales (21).

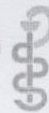
Alport's syndrom findes hos 3% af alle børn med kronisk nyreinsufficiens (20).

B. Glomerulonefritis

Glomerulonefritis er en gruppe af forskellige sygdomme, der karakteriseres ved affektion af det glomerulære epithel samt fodprocesser, mesangialceller og mesangiet. Sygdommens sværhedsgrad strækker sig fra ret milde akutte tilstande til kroniske sygdomme som er associeret med en betydelig risiko for kronisk nedsat nyrefunktion. Ved hastigt progredierende nyreinsufficiens bør man kontakte pædiatrisk nefrolog, idet der kan være tale om sjældne men alvorlige forstyrrelser i komplementsystemet eller autoimmune lidelser, og hvor hurtig biopsi og iværksættelse af immunsuppressiv behandling er altafgørende for prognosen. Her beskrives de to hyppigste nyresygdomme fra denne gruppe hos børn, samt en vigtig differentialdiagnose.

1. Immunoglobulin A nefritis, IgAN, er den hyppigste primære glomerulonefritis. Det estimeres ud fra et amerikansk materiale at cirka 15% børn med makroskopisk hæmaturi og mindre end 0,5% med mikroskopisk hæmaturi har IgAN (5). Selvom børn kan få sygdommen i alle aldre, er den hyppigst fra 10 årsalderen og dobbelt så hyppig hos drenge som hos piger (22). Omkring halvdelen af børnene debuterer med makroskopisk hæmaturi, som oftest opstår 1-2 dage efter øvre luftvejsinfektion eller viral gastroenteritis. Diagnosen IgAN kan kun bekræftes ved nyrebiopsi, hvor man finder mesangial proliferation samt aflejring af polymerisk IgA i mesangiet. Hos voksne finder man et forhøjet IgA niveau i blodet hos 30-50%, men hos børn findes det kun hos 8-16% og kan derfor ikke bruges diagnostisk.

Det kliniske forløb varierer fra recidiverende monosymptomatisk mikroskopisk eller makroskopisk hæmaturi, til hæmaturi med proteinuri, og til nefrotisk eller akut nefritisk syndrom. Den makroskopiske hæmaturi kan forsvinde fuldstændigt og urinen kan efterfølgende blive helt normal,



eller barnet kan fortsætte med mikroskopisk hæmaturi, indtil et nyt tilfælde med kortvarig makroskopisk hæmaturi bliver fremprovokeret af en luftvejsinfektion. Sygdommen har en langsomt progredierende naturhistorie med yderst varierende langtidsprognose fra komplet remission til uræmi. Kronisk nyreinsufficiens udvikles hos 9-17% i løbet af en 20 års periode.

Negative prognostiske prædiktorer er hypertension og proteinuri (23). Der er evidens for at prednisolon og ACE inhibitor og måske indtagelse af fiskeolie kan hæmme progressionshastigheden hos voksne med IgAN, men dette er ikke dokumenteret hos børn (23). Hos børn mistænkt for IgA nefropati med proteinuri (0,5 - 1 g/m²/døgn) eller ved nedsat nyrefunktion anbefales kontakt til pædiatrisk nefrolog med henblik på udredning og behandling.

2. Postinfektøs glomerulonefritis (PIGN) er sandsynligvis den næsthyppest form for glomerulonefritis hos børn. Den bedst kendte form er poststreptokok glomerulonefritis (PSGN) men der er påvist andre bakterier, vira, fungi og parasitter der fremkalder samme sygdomsbillede og har lignende patogenese med involvering af komplement C3 (25).

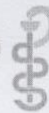
PSGN opstår oftest akut, 2 uger efter halsinfektion og op til 3-6 uger efter hudinfektion, der er fremkaldt af gruppe A β -hæmolytiske streptokokker. I vintermånederne ses PSGN især efter halsbetændelse, om sommeren hyppigere efter hudinfektioner (impetigo). Ved infektion med gruppe A β -hæmolytiske streptokokker er der 10-15% risiko for udvikling af poststreptokok glomerulonefritis (24). PSGN rammer oftest børn mellem 5 og 15 år og hyppigere drenge end piger. Nyrepåvirkning opstår pga. humoral respons fra det immunologiske system med aktivering af komplementsystemet. Nyrebiopsi foretages kun hvis der kan være mistanke om glomerulonefritis, der nødvendiggør immunosuppression. Ved nyrebiopsi kan man påvise aflejring af komplement C₃ og IgG subepitheliale ved basalmembranen (endokapillær glomerulonefritis).

Symptomerne er hos 99% af patienterne akut hæmaturi, oftest makroskopisk, men i forløbet bliver den mikroskopisk. PSGN er oftest selvlimiterende og symptomerne begynder at aftage i løbet af 2 -3 uger. Hæmaturi, specielt mikroskopisk, samt en let grad af proteinuri, kan være til stede måneder til år efter sygdomsdebut. Diagnostik baseres på det typiske kliniske forløb samt parakliniske undersøgelser, hvor komplement C₃ niveau altid er nedsat i den akutte fase. Markant forhøjede værdier af antistoffer rettet mod gruppe A streptokokker Antistreptolysin O (AST) og anti-DNAse B (ASDB) ses hos 80-90% af børn med tidligere halsinfektion. Normalisering af komplement C₃ ses i løbet af 8 -12 uger og børnene skal følges indtil komplement C₃ og urin normaliseres. Ved manglende normalisering af komplementet C₃ bør der foretages komplement screening på Vævsstypelaboratorium og patienten henvises til pædiatrisk nefrolog.

Behandlingen er symptomatisk og består af vanddrivende- og antihypertensiv behandling, mens pågående streptokok infektion ved debut, skal behandles med almindelig penicillin.

Der er sjældent indikation for nyrebiopsi, men det bør overvejes, når forløbet er atypisk, som f.eks. ved manglende normalisering af komplement C₃, stigende kreatinin og karbamid eller vedvarende proteinuri. Recidiv af poststreptokok glomerulonefritis ses hos mindre end 1%, formentlig pga. erhvervet immunitet overfor bakterien i forbindelse med det første tilfælde af streptokokinfektionen (26).

3. Andre glomerulonefritter. Membranoproliferativ glomerulonefritis (MPGN) er meget sjælden hos børn i modsætning til voksne. Incidensen hos børn er 0,1:100.000. Tilstanden kan præsentere sig som isoleret hæmaturi, akut nefritis, som er beskrevet hos 25%, samt kombination af hæmaturi og proteinuri eller nefrotisk syndrom, og fører på længere sigt til kronisk nyreinsufficiens (27). Diagnostisk er komplement C₃ oftest markant og vedvarende nedsat. Desuden kan komplement C₄ være nedsat.



C. Vaskulitis

Vaskulitis er en gruppe af forskellige sygdomme, der karakteriseres ved inflammation af karvægge. Symptomerne viser sig fra flere organer. Sygdommene er ofte associeret med en betydelig morbiditet. Der beskrives her de to hyppigste nyresygdomme fra denne gruppe hos børn.

1. Henoch-Schönlein Purpura (HSP), også kaldet IgA vaskulit, er den hyppigste form for vaskulit hos børn, med en incidens på 14:100.000. 90% er under 10 år, og prævalensen er lidt højere hos drenge end hos piger. Sygdommen opstår oftest akut 1-3 uger efter en øvre luftvejsinfektion.

Vaskulitten involverer de små blodkar i mange organer. Det drejer sig om aflejring af IgA i karvæggene med inflammation og nekrose. I huden ses en karakteristisk purpura som er symmetrisk placeret oftest på underekstremiteterne og nates. Der er intermitterende abdominale smerter hos 75% af patienterne og ledaffektion med hævelse og smerter hos 2/3. Nyrepåvirkning kan påvises hos 30-50%, og viser sig oftest fra et par dage til 2 måneder efter sygdomsdebut. Det renale hovedsymptom er hæmaturi af forskellig grad, mens proteinuri, nefrotisk/nefritisk syndrom samt hypertension er sjældne manifestationer. Symptomerne aftager hos 1/3 del af patienterne i løbet af 14 dage, hos 1/3 i løbet af 2-4 uger og hos 1/3 persisterer de over 4 uger. Recidiv forekommer hos 30%, oftest i løbet af de første 4 mdr.

Generelt set er prognosen god, da færre end 2% får kronisk nyreinsufficiens. Risikoen herfor stiger til 5% hos børn med hæmaturi og proteinuri, og til 10-20% hos børn med nefrotisk/nefritisk forløb samt hos børn med halvmåner i nyrebiopsi (28).

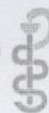
Der findes ikke specifikke blodprøver til diagnostik af HSP. IgA er kun forhøjet hos knapt 50% af patienterne. Diagnosen baseres på de typiske kliniske symptomer, forløbet og evt. nyrebiopsi.

Aktuelt findes der ingen anbefalet fast behandling af børn med Henoch-Schönlein purpura, og der diskuteres om en tidlig behandling med glucocorticoid kan reducere omfanget af abdominalsmerter samt risikoen for udvikling af kronisk nyrepåvirkning (29).

Ved opfølgning af patienter med Henoch-Schönlein purpura bør man sikre sig, at urinen er normal ved gentagne urinundersøgelser i op til 6 måneder efter at purpuraen er forsvundet. Patienter med hæmaturi eller proteinuri, anbefales fulgt i 1 til 2 år efter urin er blevet normal. Behandlingen af patienter med nefritisk eller nefrotisk billede af sygdommen indledes oftest med ACE-i og/eller pulssteroid og er en specialisopgave. De patienter bør følges livsvarigt (28,30).

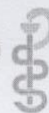
2. Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) er en kronisk inflammatorisk systemisk lidelse, der involverer hud, hjerte, led, nyrer og centralnervesystemet. Sygdommen karakteriseres ved udvikling af autoantistoffer mod forskellige komponenter af cellekerner uden organspecifik autoimmunitet. Incidensen hos børn er 0,5- 0,6:100.000. I Danmark findes 1500-2000 patienter med SLE, hvor kvinder og piger efter puberteten udgør cirka 80%. Ratio kvinder: mænd er præpubertalt 2:1; i puberteten 4,4:1 og hos voksne 8:1.

Der ses nyreinvolvering hos 80% af børn med SLE. Mikroskopisk hæmaturi findes i 80% af disse tilfælde, proteinuri i moderat grad eller i nefrotisk omfang (mindst 1 gram/m²/døgn) findes hos 98% og hypertension hos 40% (31). Diagnosen stilles på kliniske symptomer fra de involverede organer, parakliniske undersøgelser med anæmi, trombocytopeni, leukopeni, koagulations-forstyrrelser, nedsat komplement C₃ og C₄, og positive antinukleære antistoffer og antistoffer imod dobbeltstrenget DNA og nyrebiopsi, hvis renal involvering har betydning for behandlingsintensiteten. Behandling af SLE er en specialisopgave.



Litteratur:

1. Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E et al. Urinstix' anvendelighed til diagnostik af mikroskopisk hæmaturi. Ugeskr Læger 1996; 158: 6759-62.
2. <https://wexnermedical.osu.edu/-/media/files/wexnermedical/healthcare-professionals/clinical-labs/forms-policies-procedures/point-of-care/clintek/multistix-package-insert.pdf?la=en&hash=66CBDB2DBCA88640757CECD8F58AD8D70E666DB8>. **Error! Hyperlink reference not valid.**
3. Milford DV, Robson AM. The child with abnormal urinalysis, haematuria and/or proteinuria. I: Webb N, Postlethwaite R, eds. Clinical Paediatric Nephrology 3rd Ed. Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 1-27.
4. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross haematuria in a general pediatric setting. Pediatr 1977; 59: 557-61.
5. Bergstein J, Leisner J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 353-5.
6. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents, American Academy of Pediatrics. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555-76.
7. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. Urol Clin North Amer 2004; 31: 559-673.
8. European urine analysis guidelines. Scan J Clin Lab Invest 2000; 60: 1-96.
9. Robbian JH, Simonetti GD, Crosazzo L et al. False positive dipstick for urinary blood in children. J Nephrol 2006; 19: 605-6.
10. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection: I: Webb N, Postlethwaite R, eds. Clinical Paediatric Nephrology 3rd Ed. Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 197-225.
11. http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejl_hoering/DPS_UVI_010320.pdf
12. Stapleton FB. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Group. Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and with urolithiasis in children. Kidney Int 1990; 37: 807-11.
13. Wason MP, Hansen A. Nyre- og urinvejssten hos børn. Ugeskr Læger 2005; 167/40: 3786-9.
14. Coward RJM, Peters CJ, Duffy PG et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. Arch Dis Child 2003; 88: 962-5.
15. Milliner DS, Murohy ME. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc 1993; 68: 241-8.
16. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. Urology 2007; 69(1): 166-9.
17. The Natural History of Idiopathic Urethrorrhagia in boys: J Urol 2001, vol 166, 231-232
18. Dysfunctional Elimination Syndrome as an Etiology of Idiopathic Urethritis in Childhood: J Urol 2005, vol 173, 2132-2137
19. Cortes D, Jørgensen TM, Rittig S et al. Prænatalet diagnosticeret hydronefrose og andre urologiske anomalier. Ugeskr. Læger 2006; 168/26-32: 2544-50, samt Internet linkene: http://www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Klaringsrapport_om_medf%C3%B8dt_hydronefrose_og_andre_urologiske_anomalier_0.pdf
20. Thorner PS: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. Nephron Clin Pract, 2007; 106: c82-8.
21. Savige J., Gregory M., Kashtan C., et al. Expert Guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. 2013; J Am Soc Nephrol 24: 364-375,
22. Yoshikawa N. Immunoglobulin A nephropathy. I: Avner ED, Harmion W, Niaudet P, eds. Pediatric Nephrology 5th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 615-28.



23. Coppo R, D'Amico G. factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005; 18 (5): 503-12.
24. Smith JM, Khurran FM, Eddy AA. The child with acute nephritic syndrome. I: Webb N, Postlethwaite R, eds. *Clinical Paediatric Nephrology* 3rd Ed. Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 365-79.
25. Brown D.D., Reidy K.J.: Approach to the child with hematuria. 2019. *Pediatr Clin N Am* 66: 15-30.
26. Kasahara T, Hayakawa H, Okubo S et al. Prognosis of acute post streptococcal glomerulonephritis (APSN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatr Internat* 2001; 43: 364-7.
27. Makker SP: Membranous nephropathy. I: Avner ED, Harmion W, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology* 5th Ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 640-54.
28. Davin J-C., Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. 2014; *Nature Review nephrology* 10, 563-573.
29. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatr* 2007; 120: 1079-87.
30. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract* 2008; 93: 1-8.
31. Webb NJA, Brogan PA, Baildam E: Renal manifestation of systemic disorders. I: Webb N, Postlethwaite R, eds. *Clinical Paediatric Nephrology* 3rd Ed. Oxford: Oxford Medical Publication, 2003: 381-403.
32. Kallash M. Rheault M.N. Approach to persistent microscopic hematuria in children, 2020. *KIDNEY* 360 1: 1014-1020.
33. Metz M.P.: Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data.: *Ann Clin Biochem* 2006: 43: 398-401.
34. <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-paediatric-clinical-guidelines/nhsggc-guidelines/emergency-medicine/haematuria-management-and-investigation-in-paediatrics/>
35. <https://nephrology.dk/Publikationer/Kronisk%20nyresygdom%202015%20endelig,%2014-08-15.pdf>